

DOCKET NO.: 246639US0



IN THE UNITED STATES PATENT & TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF :

KOJI MINE, ET AL. : EXAMINER: SOLOLA, T.

SERIAL NO: 10/735,737 :

FILED: DECEMBER 16, 2003 : GROUP ART UNIT: 1626

FOR: PROCESS FOR PRODUCING :  
CYCLOALKANONE DERIVATIVES

**LETTER**

COMMISSIONER FOR PATENTS  
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

In order to perfect priority, Applicants herewith submit a Certified English language  
translation of Convention Application JP2002-378005, corresponding to the above-captioned matter.

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.  
Norman F. Oblon

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Richard L. Chinn, Ph.D." The signature is fluid and cursive.

Richard L. Chinn, Ph.D.  
Registration No. 34,305

Customer Number

**22850**

Tel. (703) 413-3000  
Fax. (703) 413-2220  
(OSMMN 11/04)

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年12月26日

出願番号

Application Number:

特願2002-378005

ST.10/C ]:

[JP2002-378005]

出願人

Applicant(s):

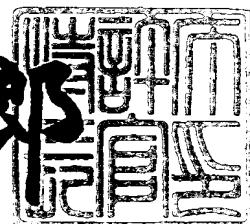
花王株式会社

CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT

2003年 6月20日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2003-3048814

【書類名】 特許願

【整理番号】 102K0246

【提出日】 平成14年12月26日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C 49/00

【発明者】

【住所又は居所】 和歌山県和歌山市湊1334 花王株式会社研究所内

【氏名】 峯 浩二

【発明者】

【住所又は居所】 和歌山県和歌山市湊1334 花王株式会社研究所内

【氏名】 福田 公一

【特許出願人】

【識別番号】 000000918

【氏名又は名称】 花王株式会社

【代理人】

【識別番号】 100063897

【弁理士】

【氏名又は名称】 古谷 馨

【電話番号】 03(3663)7808

【選任した代理人】

【識別番号】 100076680

【弁理士】

【氏名又は名称】 溝部 孝彦

【選任した代理人】

【識別番号】 100087642

【弁理士】

【氏名又は名称】 古谷 聰

【選任した代理人】

【識別番号】 100091845

【弁理士】

【氏名又は名称】 持田 信二

【選任した代理人】

【識別番号】 100098408

【弁理士】

【氏名又は名称】 義経 和昌

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010685

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

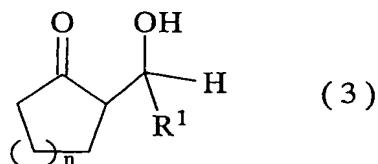
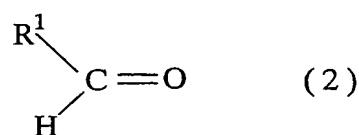
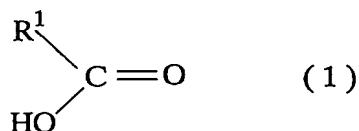
【書類名】 明細書

【発明の名称】 シクロアルカノン誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 シクロアルカノンと、式(1)で表されるカルボン酸(以下カルボン酸(1)という)を含有する式(2)で表されるアルデヒド(以下アルデヒド(2)という)とを、水及び塩基触媒存在下でアルドール縮合して、式(3)で表される2-(1-ヒドロキシアルキル)シクロアルカノン及び/又は2-(1-ヒドロキシアリール)シクロアルカノン(以下化合物(3)という)を製造する方法であって、塩基触媒の添加量(単位モル;以下Aという)が、アルデヒド(2)に含まれるカルボン酸(1)の量(単位モル;以下Bという)以上で、かつAとBの差(A-B)がアルデヒド(2)1モルに対し0.06モル以下である、化合物(3)の製造法。

【化1】



(式中、nは1又は2の整数、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素数1~8の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、あるいは置換もしくは無置換のアリール基を示す。)

【請求項2】 水の添加量が、シクロアルカノンに対し0.4~1.2重量倍である請求項1記載の製造法。

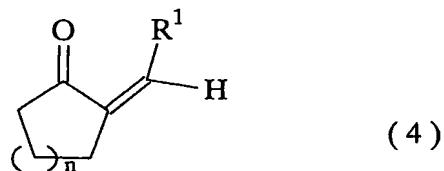
【請求項3】 アルドール縮合反応後に得られる水層部を、繰り返し再使用する、請求項1又は2記載の製造法。

【請求項4】 アルドール縮合反応後、酸添加によるpH調整、分層工程を経て回収される水層部を再使用する、請求項3記載の製造法。

【請求項5】 水層部を再使用する際、添加した酸を中性もしくはアルカリ側(pH7以上)に調整するだけの塩基触媒を請求項1記載の量に加えて添加する、請求項4記載の製造法。

【請求項6】 請求項1～5のいずれか一項に記載の製造法で得られた化合物(3)を脱水反応させて、式(4)

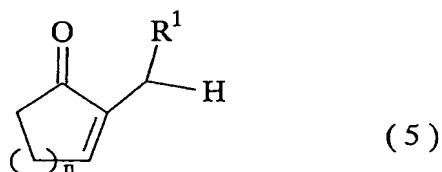
【化2】



(式中、n及びR<sup>1</sup>は前記の意味を有する。)

で表される2-(アルキリデン)シクロアルカノン及び/又は2-(アリーレン)シクロアルカノン(以下化合物(4)という)を得、次いで異性化反応させて、式(5)

【化3】



(式中、n及びR<sup>1</sup>は前記の意味を有する。)

で表される2-(アルキル)シクロアルケノン及び/又は2-(アリール)シクロアルケノン(以下化合物(5)という)とし、次いで式(6)

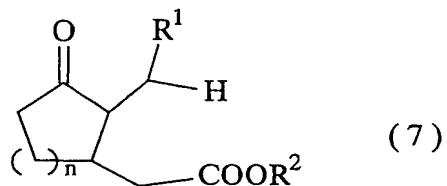
【化4】



(式中、R<sup>2</sup>は炭素数1～3の直鎖又は分岐鎖のアルキル基を示し、2個のR<sup>2</sup>は同一でも異なっていてもよい。)

で表されるマロン酸ジエステルと反応させ、次いで水を反応させる、式(7)

【化5】

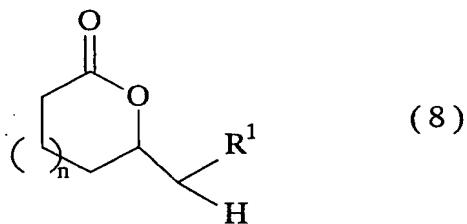


(式中、n、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前記の意味を有する。)

で表されるアルキル(3-オキソ-2-アルキルシクロアルキル)アセテート及び/又はアルキル(3-オキソ-2-アリールシクロアルキル)アセテートの製造法。

【請求項7】 請求項1～5のいずれか一項に記載の製造法で得られた化合物(3)を脱水反応させて、化合物(4)を得、次いで異性化反応させて、化合物(5)とし、次いで水素還元させた後、バイヤービリガー酸化させる、式(8)で表される5-アルキル-5-アルカノリド及び/又は5-アリール-5-アルカノリドの製造法。

【化6】



(式中、n及びR<sup>1</sup>は前記の意味を示す。)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、生理活性物質や香料の合成中間体として有用な2-(1-ヒドロキシアルキル)シクロアルカノン及び/又は2-(1-ヒドロキシアリール)シク

ロアルカノンの製造法、並びにそれを用いた、香料素材や生理活性物質として有用なアルキル（3-オキソ-2-アルキルシクロアルキル）アセテート及び／又はアルキル（3-オキソ-2-アリールシクロアルキル）アセテート、並びに5-アルキル-5-アルカノリド及び／又は5-アリール-5-アルカノリドの製造法に関する。

#### 【0002】

##### 【従来の技術】

2-（1-ヒドロキシアルキル）シクロアルカノンの製造法として、特許文献1には、シクロアルカノンとアルキルアルデヒドとを、アルキルアルデヒド1モルに対して、塩基触媒を約0.05～0.1モル用いてアルドール縮合する方法が、また、特許文献2には、アルキルアルデヒド1モルに対して、塩基触媒を0.04モル以下用いてアルドール縮合する方法が記載されている。

#### 【0003】

しかしながら、アルキルアルデヒドは容易に酸化してアルキルカルボン酸となる性質があり、このアルキルカルボン酸がアルドール縮合中に塩基触媒と反応し、活性を大きく低下させるため、収率及び選択性の低下を招くことが多い。このような酸化を防ぐため、アルキルアルデヒドを窒素シール等で貯蔵、使用する方法が取られるが、酸化は少しずつ進行するため、アルキルカルボン酸の混入は避けられない。

#### 【0004】

また、特許文献1及び2に記載の方法では、アルキルアルデヒドに対してシクロアルカノンを過剰に使用するため、反応後に未反応のシクロアルカノンが残存する。反応に使用する水層部はシクロアルカノンを多量に溶解するため、一回の反応で廃棄すると未反応で残存しているシクロアルカノンを大量に損失することになり、環境負荷が増大する。

#### 【0005】

##### 【特許文献1】

特開昭56-147740号公報

##### 【特許文献2】

特開2001-335529号公報

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、アルデヒド中のカルボン酸含有量に関わらず、安定して高収率、高選択率で2-(1-ヒドロキシアルキル)シクロアルカノン及び/又は2-(1-ヒドロキシアリール)シクロアルカノンを製造し、さらに、シクロアルカノンを効率的に使用して、環境負荷を低減することのできる2-(1-ヒドロキシアルキル)シクロアルカノン及び/又は2-(1-ヒドロキシアリール)シクロアルカノンの製造法、並びにそれを用いた香料素材や生理活性物質として有用なシクロアルカノン誘導体の製造法を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、塩基触媒の添加量を、アルデヒドに含まれるカルボン酸と等モル以上で、かつアルデヒドに対し特定量以下に制御して反応を行うことにより、アルデヒドのカルボン酸含有量に関わらず、安定して高収率、高選択率で2-(1-ヒドロキシアルキル)シクロアルカノン及び/又は2-(1-ヒドロキシアリール)シクロアルカノンが得られることを見いだした。

【0008】

さらに、反応に使用する水層部を繰り返し再使用することにより、シクロアルカノンを効率的に使用でき、かつ排水を低減し環境負荷低減につながることを見いだした。その中で、酸によるpH調整及び分層後の水層部を再使用する場合、多量の中和塩が蓄積すると反応収率が低下するものの、一回の反応で使用する塩基触媒量を反応が進行する最低限に抑えることによって、その低下を抑えることが可能であることを見いだした。

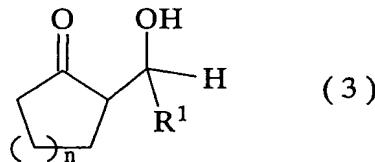
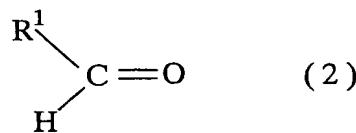
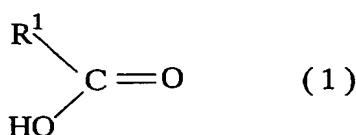
【0009】

本発明は、シクロアルカノンと、式(1)で表されるカルボン酸(以下カルボン酸(1)という)を含有する式(2)で表されるアルデヒド(以下アルデヒド(2)という)とを、水及び塩基触媒存在下でアルドール縮合して、式(3)で表される2-(1-ヒドロキシアルキル)シクロアルカノン及び/又は2-(1-

－ヒドロキシアリール) シクロアルカノン (以下化合物 (3) という) を製造する方法であって、塩基触媒の添加量 (単位モル; 以下Aという) が、アルデヒド (2) に含まれるカルボン酸 (1) の量 (単位モル; 以下Bという) 以上で、かつAとBの差 (A-B) がアルデヒド (2) 1モルに対し0.06モル以下である、化合物 (3) の製造法、及びこのアルドール縮合反応後に得られる水層部を、繰り返し再使用する、化合物 (3) の製造法を提供する。

【0010】

【化7】



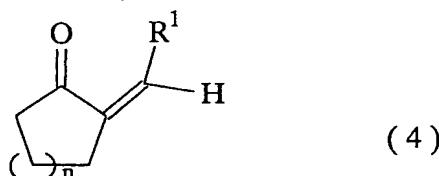
【0011】

(式中、nは1又は2の整数、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素数1～8の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基、あるいは置換もしくは無置換のアリール基を示す。)

本発明は、また、上記製造法で得られた化合物 (3) を脱水反応させて、式 (4)

【0012】

【化8】



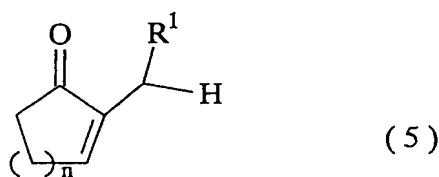
## 【0013】

(式中、n及びR<sup>1</sup>は前記の意味を有する。)

で表される2-(アルキリデン)シクロアルカノン及び/又は2-(アリーレン)シクロアルカノン(以下化合物(4)という)を得、次いで異性化反応させて、式(5)

## 【0014】

## 【化9】



## 【0015】

(式中、n及びR<sup>1</sup>は前記の意味を有する。)

で表される2-(アルキル)シクロアルケノン及び/又は2-(アリール)シクロアルケノン(以下化合物(5)という)とし、次いで式(6)

## 【0016】

## 【化10】



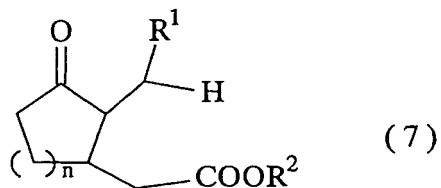
## 【0017】

(式中、R<sup>2</sup>は炭素数1~3の直鎖又は分岐鎖のアルキル基を示し、2個のR<sup>2</sup>は同一でも異なっていてもよい。)

で表されるマロン酸ジエステル(以下化合物(6)という)と反応させ、次いで水を反応させる、式(7)

## 【0018】

## 【化11】



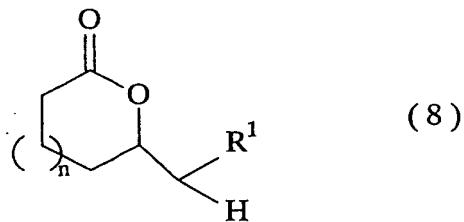
## 【0019】

(式中、n、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前記の意味を有する。)

式(7)で表されるアルキル(3-オキソ-2-アルキルシクロアルキル)アセテート及び/又はアルキル(3-オキソ-2-アリールシクロアルキル)アセテート(以下化合物(7)という)の製造法、並びに化合物(3)を脱水反応させて、化合物(4)を得、次いで異性化反応させて、化合物(5)とし、次いで水素還元させた後、バイヤービリガー酸化させる、式(8)で表される5-アルキル-5-アルカノリド及び/又は5-アリール-5-アルカノリド(以下化合物(8)という)の製造法を提供する。

## 【0020】

## 【化12】



## 【0021】

(式中、n及びR<sup>1</sup>は前記の意味を示す。)

## 【0022】

## 【発明の実施の形態】

## [化合物(3)の製造法]

本発明の化合物(3)の製造法に用いられるシクロアルカノンは、シクロペンタノン又はシクロヘキサノンであり、シクロペンタノンが好ましい。また、アルデヒド(2)としては、R<sup>1</sup>が炭素数1~8のアルキル基であるものが好ましく

、炭素数3～5のアルキルアルデヒドが更に好ましく、炭素数4の直鎖アルキル基を有するアルデヒド（バレルアルデヒド）が特に好ましい。

### 【0023】

本発明に用いられるアルデヒド（2）は、その酸化物であるカルボン酸（1）を含有する。アルデヒド（2）中のカルボン酸（1）の定量法としては、例えば液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、滴定等が挙げられるが、簡便性を考慮すると滴定によって求められる酸価を利用するのが望ましい。

### 【0024】

本発明に用いられる塩基触媒としては、式（9）で表される化合物が好ましい。

### 【0025】



（式中、Mは、Li、Na、K等のアルカリ金属、又はMg、Ca、Ba等のアルカリ土類金属であり、好ましくはアルカリ金属である。mは1又は2の整数である。）

本発明において、塩基触媒の添加量（A）は、良好な反応速度や収率を得る観点から、アルデヒド（2）に含まれるカルボン酸（1）の量（B）以上、即ち等モル以上で、かつAとBの差（A-B）がアルデヒド（2）1モルに対し0.06モル以下、好ましくは0.001～0.02モルである。

### 【0026】

アルデヒド（2）に含まれるカルボン酸（1）の量（B）は、アルデヒド（2）の酸価（mg-KOH/g）のKOH量のモル数に相当する。つまり、アルデヒド（2）の酸価（mg-KOH/g）とアルデヒド（2）の量からKOH必要モル数を求め、それと等モル量以上の塩基触媒を添加することにより、収率や選択率の低下を抑えることができる。また、AとBの差（A-B）は、塩基触媒の添加量（A）から、カルボン酸（1）と反応する塩基触媒の量（Bに相当する）を差し引いた、反応を進行させるための有効塩基触媒量であり、この（A-B）を、アルデヒド（2）1モルに対し0.06モル以下とすることにより、シクロアルカノンダイマー等の副生物の生成を抑えることができる。更に水層部を繰り

返し再使用しても高い収率を維持できる。

#### 【0027】

また、本発明の製造法において、水の添加量は、アルデヒド（2）のダイマー、シクロアルカノンのダイマー、高沸成分等の副生成物を抑える観点から、シクロアルカノンに対し0.4～1.2重量倍が好ましく、0.4～0.6重量倍が更に好ましい。

#### 【0028】

シクロアルカノンとアルデヒド（2）とは、良好な収率を得る観点から、アルデヒド（2）1モルに対し、シクロアルカノンを1モル以上反応させることが好ましく、過剰分のシクロアルカノン回収等の生産性を考慮すると1.2～3.0モルが好ましく、1.5～2.7モルが更に好ましい。

#### 【0029】

アルドール縮合の反応温度は、水層部が凝固するのを防止し、シクロアルカノンの2量体等の生成を抑える観点から、-5～40℃が好ましく、-5～30℃が更に好ましい。

#### 【0030】

本発明の製造法は、シクロアルカノン、水及び塩基触媒を反応槽に仕込み、前記の反応温度に制御しながら、アルデヒド（2）を滴下するのが望ましい。滴下時間は反応槽の温度制御能力に応じて変化させればよく収率に影響しない。滴下終了後、転化率を高めるため必要に応じて熟成反応を行ってもよい。熟成時間も特に限定されないが、長くなると少しづつ副生成物が増加していく。生産性を考慮すると、アルデヒド（2）の滴下時間は1～8時間程度、熟成時間は1～6時間程度が望ましい。また、この反応は、不活性ガス雰囲気下で行うのが好ましい。不活性ガスとしては、窒素、アルゴン等が挙げられる。

#### 【0031】

アルドール縮合反応の圧力は、絶対圧で10kPa～1MPaが好ましく、50～300kPaが更に好ましく、100kPa前後が特に好ましい。

#### 【0032】

アルドール縮合反応は、シクロアルカノンと水の2層系の反応であるから、こ

れを破壊するような溶媒を用いるのは好ましくない。本発明で用いられる溶媒は、反応系において不活性で、生成物の分離精製を阻害しないものであれば特に制限されず、例えば、沸点範囲が140～210℃程度の、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン等）、脂肪族炭化水素系溶媒（ノナン、デカン、ウンデカン等）等が挙げられる。

#### 【0033】

アルドール縮合反応で使用した水層部はシクロアルカノンを多量に含むため、分層して水層部を繰り返し再使用することが望ましい。油層部に水層部のいくらかが分配するため、再使用して反応を行う際はその量の水や塩基触媒を追加してもよい。必要なら、さらに追加してもよい。

#### 【0034】

塩基触媒の存在下では、分層に時間を要することがある。この場合は、酸の添加によって分層しやすいpHまで調整し、分層して再使用することも可能である。分層後の油層部からもシクロアルカノンを蒸留回収する必要がある場合は、化合物（3）の分解を抑えるため、酸性側、好ましくはpHを4～7に調整するのが望ましい。

#### 【0035】

ここで用いられる酸は特に制限されず、一般的な有機酸、無機酸が使用できるが、取り扱いやすさ、価格等の面から、硫酸、リン酸、縮合リン酸が望ましい。

#### 【0036】

酸を添加した場合は、水層部を再使用して反応を行う際に、前記の塩基触媒量に加え、添加した酸を中性からアルカリ側（pH7以上）に調整するだけの塩基触媒を合わせて添加するのが望ましい。

#### 【0037】

##### [化合物（7）の製造法]

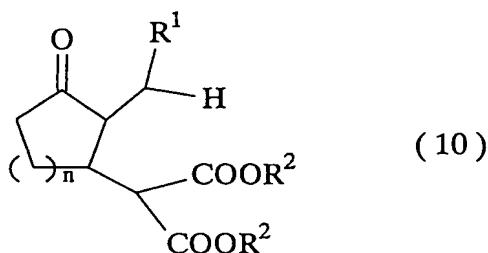
上記製造法で得られた化合物（3）を原料とし、例えば特開昭56-147740号公報に記載の方法により香料素材や生理活性剤として有用な化合物（7）を得ることができる。

#### 【0038】

具体的には、まず化合物(3)をシュウ酸等による脱水反応で化合物(4)を得、次いで、還流n-ブタノール中、水性酸(塩酸又は臭化水素酸等)存在下で異性化反応させ、化合物(5)を得る。次いで、この化合物(5)と化合物(6)とを塩基性触媒存在下に反応させ、式(10)で表される化合物(以下化合物(10)という)を得る。

## 【0039】

## 【化13】



## 【0040】

(式中、n、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前記の意味を示す。)

化合物(5)に対して化合物(6)を、好ましくは1～5モル倍、更に好ましくは1.2～2モル倍の割合で反応させる。

## 【0041】

塩基性触媒としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド等のアルカリ金属アルコキシド等が挙げられる。触媒の使用量は化合物(5)に対して0.005～0.2モル倍が好ましい。溶媒としてはアルコール類等の極性溶媒が好ましい。反応温度は-10～30℃の範囲が好ましく、0～20℃の範囲が更に好ましい。

## 【0042】

次に、得られた化合物(10)と水とを反応させることにより、化合物(7)を製造することができる。水は、化合物(10)に対して1～3モル倍量を反応系中に滴下しながら反応させることが好ましい。反応温度は150～250℃の範囲が好ましい。

## 【0043】

## [化合物(8)の製造法]

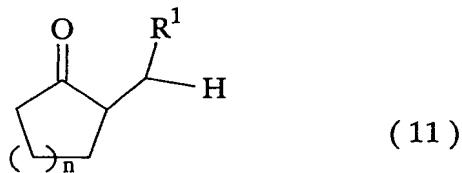
上記製造法で得られた化合物(3)を原料とし、既知の一般的な方法により、香料素材や生理活性剤として有用な化合物(8)を得ることができる。

## 【0044】

例えば、化合物(7)の製造法と同様に、化合物(3)を脱水反応させて化合物(4)を得、化合物(4)を同様に異性化反応させ、化合物(5)を得る。次いで、Pd/C等の触媒存在下で水素還元させ、式(11)で表される化合物(以下、化合物(11)という)を得る。

## 【0045】

## 【化14】



## 【0046】

(式中、n及びR<sup>1</sup>は前記の意味を示す。)

得られた化合物(11)を、例えば特開平9-104681号公報に記載されているように、過酢酸等を酸化剤として用い、バイヤービリガー(Baeyer-Villiger)酸化させて、化合物(8)を得る。

## 【0047】

## 【実施例】

## 実施例1

酸価3.4mg-KOH/gのバレルアルデヒドを原料として用い、シクロペンタノン117.6g(1.4モル)、水125.2g、48%NaOH2.8g(0.033モル)を500mL4つロフラスコに仕込み、攪拌しながら0℃に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド72.4g(0.84モル)を4時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で4時間攪拌した。反応終了後、10%硫酸17.4gで中和し、有機層をガスクロマトグラフィーで分析を行った。分析はメチルシリコンカラムを用い、標準物質としてジエチレングリコールモノエチルエーテル(カルビトール)を加えて行った。その結果、反応終了品中には、2

-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル)シクロペンタノンが124.4g(0.73モル、収率87.4%)、2-ペンチリデンシクロペンタノンが2.5g(0.016モル)含まれていることがわかった。

#### 【0048】

##### 実施例2

酸価4.2mg-KOH/gのバレルアルデヒドを原料として用い、シクロペンタノン719g(8.55モル)、水320g、48%NaOH3.5g(0.042モル)を2L4つロフラスコに仕込み、攪拌しながら15℃に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド319g(3.70モル)を5時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で2時間攪拌した。反応終了後、中和し、実施例1と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル)シクロペンタノンが557g(3.27モル、収率89.0%)、2-ペンチリデンシクロペンタノンが6.8g(0.044モル)含まれていることがわかった。

#### 【0049】

##### 実施例3

酸価3.4mg-KOH/gのバレルアルデヒドを原料として用い、シクロペンタノン719g(8.55モル)、水325g、48%NaOH2.8g(0.034モル)を2L4つロフラスコに仕込み、攪拌しながら15℃に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド337g(3.91モル)を5時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で3時間攪拌した。反応終了後、中和し、実施例1と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル)シクロペンタノンが562g(3.30モル、収率85.0%)、2-ペンチリデンシクロペンタノンが9.5g(0.063モル)含まれていることがわかった。

#### 【0050】

##### 実施例4

酸価8.6mg-KOH/gのバレルアルデヒドを原料として用い、シクロペンタノン719g(8.55モル)、水326g、48%NaOH10.0g(0.052モル)を2L4つロフラスコに仕込み、攪拌しながら15℃に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド337g(3.91モル)を5時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で3時間攪拌した。反応終了後、中和し、実施例1と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル)シクロペンタノンが562g(3.30モル、収率85.0%)、2-ペンチリデンシクロペンタノンが9.5g(0.063モル)含まれていることがわかった。

0. 046 モル) を 2 L 4 つ口フラスコに仕込み、攪拌しながら 15 ℃に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド 319 g (3. 70 モル) を 5 時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で 4 時間攪拌したが、未転化のバレルアルデヒドが残存し、収率が 65. 3 % であった。

#### 【0051】

そこで、48%NaOHをさらに 15. 8 g (0. 19 モル) 添加し、同温度で 2 時間攪拌した。反応終了後、中和し、実施例 1 と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル) シクロペンタノンが 521 g (3. 06 モル、収率 83. 8 %) 、2-ペンチリデンシクロペンタノンが 18. 2 g (0. 119 モル) 含まれていることがわかった。

#### 【0052】

##### 比較例 1

酸価 7. 3 mg-KOH/g のバレルアルデヒドを原料として用い、シクロペンタノン 178 g (2. 14 モル) 、水 80 g、48%NaOH 0. 62 g (0. 007 モル) を 500 mL 4 つ口フラスコに仕込み、攪拌しながら 15 ℃に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド 80. 4 g (0. 93 モル) を 5 時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で 3 時間攪拌した。反応終了後、中和し、実施例 1 と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル) シクロペンタノンが 62. 9 g (0. 37 モル、収率 40. 0 %) 、2-ペンチリデンシクロペンタノンが 0. 55 g (0. 004 モル) 含まれていることがわかった。

#### 【0053】

実施例 1 ~ 4 及び比較例 1 の反応条件及び結果をまとめて表 1 に示す。

#### 【0054】

【表1】

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1
バレルアルデヒドの酸価 (mg-KOH/g)	3.4	4.2	3.4	8.6	7.3
バレルアルデヒド添加量(P) (モル)	0.84	3.70	3.91	3.70	0.93
バレルアルデヒド中の カルボン酸含有量(B) (モル)	0.004	0.024	0.020	0.049	0.010
シクロペントナノ添加量 (モル)	1.40	8.55	8.55	8.55	2.14
NaOH添加量(A) (モル)	0.033	0.042	0.034	0.236	0.007
有効NaOH量(A-B) (モル)	0.029	0.019	0.014	0.187	-0.003
反応温度 (°C)	0	15	15	15	15
バレルアルデヒド滴下時間 (hr)	4	5	5	5	5
熟成時間 (hr)	4	2	3	6	3
シクロペントナノ/バレルアルデヒド (モル比)	1.7	2.3	2.2	2.3	2.3
添加NaOH/バレルアルデヒド (モル比)	0.0394	0.0115	0.0087	0.0637	0.0080
有効NaOH/バレルアルデヒド*1 (モル比)	0.0342	0.0051	0.0035	0.0505	-0.0032
水/シクロペントナノ (重量比)	1.06	0.45	0.45	0.45	0.45
2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル) シクロペントナノの含有量(Q) (モル)	0.73	3.27	3.30	3.06	0.37
收率 (%) *2	87.4	89.0	85.0	83.8	40.0

\*1:アルキルアルデヒド1モルに対するAとBの差(A-B)である。

\*2:收率(%)=[Q/(P-B)]×100

## 【0055】

## 実施例5

(a) 酸価1.0mg-KOH/gのバレルアルデヒドを原料として用い、シ

クロペントノン 112.3 g (1.34モル)、水 50.0 g、48%NaOH 0.24 g (0.0029モル) を 500 mL 4つ口フラスコに仕込み、攪拌しながら 15℃に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド 50.0 g (0.58モル) を 5 時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で 2 時間攪拌した。反応終了後、105%縮合リン酸 0.23 g (0.0025モル) で中和し、40℃で分層した。有機層は 170.4 g、水層は 42.4 g 得られた。水層の pH は 5.5 であった。有機層について、実施例 1 と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル)シクロペントノンが 86.0 g (0.505モル、収率 87.2%)、2-ペンチリデンシクロペントノンが 2.29 g (0.015モル)、シクロペントノンダイマーが 1.9 g (0.011モル、含量 1.1%) 含まれており、水層部には 2.8 g のシクロペントノンが含まれていることがわかった。さらに、有機層から蒸留によって 58.3 g のシクロペントノンと 8 g の水が回収できた。また、水層部に含まれるリン酸をリン酸 3 ナトリウムにするための NaOH 量を滴定によって求めると、0.0062 モルであった。

#### 【0056】

(b) 次に、(a) の水層部と蒸留留分を 500 mL 4つ口フラスコに仕込み、さらにここに、シクロペントノン 51.1 g (再使用分を含め 1.34モル) と、添加したリン酸をリン酸 3 ナトリウムにするための分を含めて、48%NaOH 0.87 g (0.0105モル) を仕込み、攪拌しながら 15℃に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド 50.0 g (0.58モル) を 5 時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で 2 時間攪拌した。反応終了後、105%縮合リン酸 0.84 g (0.009モル) で中和し、40℃で分層した。水層の pH は 5.5 であった。有機層は 171.2 g、水層は 4.33 g 得られた。有機層について、実施例 1 と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル)シクロペントノンが 83.5 g (0.490モル、収率 84.6%)、2-ペンチリデンシクロペントノンが 2.28 g (0.015モル) 含まれていることがわかった。さらに、有機層から蒸留によって 61.7 g のシクロペントノンと 8.5 g の水が回収できた。また、水層部に含まれるリン

酸をリン酸3ナトリウムにするためのNaOH量を滴定によって求めると、0.028モルであった。

### 【0057】

(c) さらに、(b) の水層部と蒸留留分を500mL 4つロフラスコに仕込み、さらにここに、シクロペントノン48.2g(再使用分を含め1.34モル)と、添加したリン酸をリン酸3ナトリウムにするための分を含めて、48%NaOH 1.96g(0.0236モル)を仕込み、攪拌しながら15℃に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド50.0g(0.58モル)を5時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で2時間攪拌した。反応終了後、105%縮合リン酸1.89g(0.0203モル)で中和し、40℃で分層した。水層のpHは5.5であった。有機層は170.7g、水層は4.72g得られた。有機層について、実施例1と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル)シクロペントノンが82.4g(0.484モル、収率83.5%)、2-ペンチリデンシクロペントノンが2.25g(0.015モル)含まれていることがわかった。

### 【0058】

#### 比較例2

(a) 酸価7.5mg-KOH/gのバレルアルデヒドを原料として用い、シクロペントノン224.6g(2.67モル)、水100g、48%NaOH 9.7g(0.116モル)を1L 4つロフラスコに仕込み、攪拌しながら15℃に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド100g(1.16モル)を5時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で2時間攪拌した。反応終了後、105%縮合リン酸9.3g(0.100モル)で中和し、40℃で分層した。有機層は343.7g、水層は99.9g得られた。水層のpHは5.5であった。有機層について、実施例1と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル)シクロペントノンが165.8g(0.974モル、収率84.9%)、2-ペンチリデンシクロペントノンが4.58g(0.030モル)、シクロペントノンダイマーが10.1g(0.060モル、含量2.9%)含まれており、水層部には6.7gのシクロペントノンが含まれてい

ることがわかった。さらに、有機層から蒸留によって116.7gのシクロペニタノンと16gの水が回収できた。また、水層部に含まれるリン酸をリン酸3ナトリウムにするためのNaOH量を滴定によって求めると、0.251モルであった。

#### 【0059】

(b) 次に、(a)の水層部と蒸留留分を1L4つ口フラスコに仕込み、さらにここに、シクロペニタノン224.6g(再使用分を含め2.67モル)と、添加したリン酸をリン酸3ナトリウムにするための分を含めて、48%NaOH 22.6g(0.271モル)を仕込み、攪拌しながら15℃に冷却した後、同温度でバレルアルデヒド100g(1.16モル)を5時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で2時間攪拌した。反応終了後、105%縮合リン酸21.7g(0.233モル)で中和し、40℃で分層した。水層のpHは5.5であった。有機層は348.8g、水層は123.2g得られた。有機層について、実施例1と同様に分析した。その結果、反応終了品中には、2-(1-ヒドロキシ-n-ペニチル)シクロペニタノンが113.5g(0.667モル、収率58.1%)、2-ペニチリデンシクロペニタノンが4.56g(0.030モル)含まれていることがわかった。

#### 【0060】

実施例5及び比較例2の反応条件及び結果をまとめて表2に示す。

#### 【0061】

【表2】

	実施例 5			比較例 2	
	(a)工程	(b)工程	(c)工程	(a)工程	(b)工程
バレルアルデヒドの酸価 (mg-KOH/g)	1	1	1	7.5	7.5
バレルアルデヒド添加量(P) (モル)	0.58	0.58	0.58	1.16	1.16
バレルアルデヒド中のカルボン酸 含有量(B) (モル)	0.00089	0.00089	0.00089	0.013	0.013
シクロペンタノン添加量 (モル)	1.34	1.34	1.34	2.67	2.67
NaOH添加量(A) (モル)	0.0029	0.0105	0.0236	0.116	0.271
回収水層中NaOH量(C) (モル)		0.0024	0.0107		0.098
触媒NaOH量(D) <sup>*1</sup> (モル)	0.0029	0.0066	0.0067	0.116	0.117
有効NaOH量(D-B) (モル)	0.0020	0.0057	0.0058	0.103	0.104
リン酸添加量 (モル)	0.0025	0.0090	0.0203	0.100	0.233
回収水層中のリン酸量 (モル)	0.0021	0.0075	0.017	0.084	0.193
リン酸をNa塩にするための NaOH量(E) (モル)	0.0062	0.028		0.251	
反応温度 (°C)	15	15	15	15	15
バレルアルデヒド滴下時間 (hr)	5	5	5	5	5
熟成時間 (hr)	2	2	2	2	2
シクロペンタノン/バレルアルデヒド (モル比)	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
添加NaOH/バレルアルデヒド (モル比)	0.0050	0.0180	0.0406	0.1001	0.2332
有効NaOH/バレルアルデヒド <sup>*2</sup> (モル比)	0.0034	0.0099	0.0100	0.0887	0.0896
水/シクロペンタノン (重量比)	0.445	0.445	0.445	0.445	0.445
2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル) シクロペンタノンの含有量(Q) (モル)	0.505	0.490	0.484	0.974	0.667
収率 (%) <sup>*3</sup>	87.2	84.6	83.5	84.9	58.1
シクロペンタノンダイマー含量(%)	1.1	-	-	2.9	-

\*1:D=A+C-(前工程のE)

\*2:アルキルアルデヒド1モルに対する有効塩基触媒量(D-B)である。

\*3:収率(%)=[Q/(P-B)]×100

【0062】

表2から明らかなように、実施例5及び比較例2の(a)工程におけるAとB

の差 (A-B) がアルデヒド 1 モルに対し、実施例 5 では 0.06 モル以下であるが、比較例 2 では 0.06 モルより大きい。従って、比較例 2 の (a) 工程ではシクロペントノンダイマー含量が多く、水層部を再使用した (b) 工程では実施例 5 に比べて収率が低下している。

### 【0063】

#### 実施例 6

実施例 1 の反応を 2 回行って得たものを蒸留してシクロペントノンと水を回収し、そのうち 2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル) シクロペントノン 1.01 モル及び 2-ペンチリデンシクロペントノン 0.022 モルにシュウ酸を 0.0206 モル添加して 120℃ にて反応した。この中に含まれる 2-ペンチリデンシクロペントノンは 141 g (0.93 mol) であった。この濾過終了物を n-ブタノール 153 g に溶かし、130℃ に昇温した後、同温度で 3-ピコリン 14.5 g (0.15 mol) と 35% 塩酸 10.5 g (0.1 mol) の混合液を 30 分で滴下した。滴下終了後、同温度で 3.5 時間加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、有機層を分析した結果、反応終了品中には、2-ペンチル-2-シクロペントノンが 118 g 含まれていることがわかった。この異性化反応の収率は 83% であった。

### 【0064】

この反応終了品から、2-ペンチル-2-シクロペントノンを 95 g (0.6 mol) 精製した。さらに、窒素雰囲気下にてマロン酸ジメチル 118 g (0.9 mol) を無水メタノール 38 g に溶解し、0℃ に冷却して、ナトリウムメトキシド (30% メタノール溶液) 6.5 g (0.036 mol) を添加したものに、上記で得られた 2-ペンチル-2-シクロペントノン 95 g (0.6 mol) を 0℃ で、2 時間かけて滴下した。滴下終了後、未反応のマロン酸ジメチルを減圧留去し、160 g のマイケル付加物を得た。

### 【0065】

蒸留留出管をつけた反応装置に、上記で得られたマイケル付加物を加え、215℃ に加熱し、水を 3.2 g/h (2%/h) の速度で滴下した。発生する二酸化炭素とメタノールを留出させながら、215℃ で、4 時間滴下反応を行った。

反応終了後、粗生成物 126 g 中に、3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル酢酸メチル 123 g を得た。全工程収率は 60 % であった。

#### 【0066】

粗生成物を精留して得られた 3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル酢酸メチルは、フルーティでジャスミン様の香気を有しており、香料素材としても優れたものであった。

#### 【0067】

##### 比較例 3

比較例 1 の反応を 3 回行って得たものを蒸留してシクロペニタノンと水を回収し、そのうち 2-(1-ヒドロキシ-n-ペンチル) シクロペニタノン 1.11 モル及び 2-ペンチリデンシクロペニタノン 0.012 モルにシュウ酸を 0.0206 モル添加して 120 °C にて反応した。その後、実施例 6 と同様に反応を行って 3-オキソ-2-ペンチルシクロペンチル酢酸メチルを得た。その結果、全工程収率は 28 % であった。

#### 【0068】

##### 【発明の効果】

本発明の方法によれば、シクロアルカノンと、カルボン酸 (1) を含有するアルデヒド (2) を原料として、アルデヒド (2) のカルボン酸 (1) の含有量に関わらず、安定して高収率、高選択率で化合物 (3) を製造するとともに、シクロアルカノンを効率的に使用でき、排水の低減により環境負荷を低減することができる。更に、得られた化合物 (3) を用い、香料素材や生理活性物質として有用な化合物 (7) 及び化合物 (8) を効率的に製造することができる。

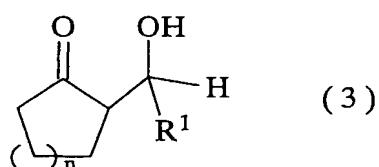
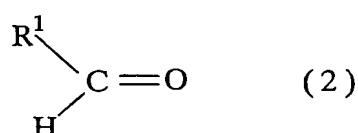
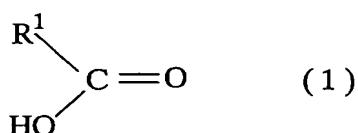
【書類名】 要約書

## 【要約】

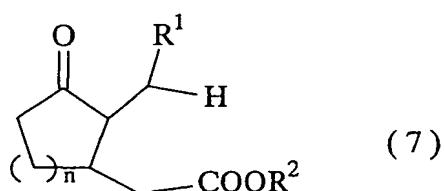
【課題】 収率及び選択性の良好な2-(1-ヒドロキシアルキル)シクロアルカノン及び/又は2-(1-ヒドロキシアリール)シクロアルカノンの製造法、並びにそれを用いた香料素材や生理活性物質として有用なシクロアルカノン誘導体の製造法の提供。

【解決手段】 シクロアルカノンと、カルボン酸(1)を含有するアルデヒド(2)とを、水及び塩基触媒存在下でアルドール縮合して、化合物(3)を製造する方法であって、塩基触媒の添加量(単位モル；以下Aという)が、アルデヒド(2)に含まれるカルボン酸(1)の量(単位モル；以下Bという)以上で、かつAとBの差(A-B)がアルデヒド(2)1モルに対し0.06モル以下である化合物(3)の製造法、並びにこの製造法で得られた化合物(3)を用いた化合物(7)及び(8)の製造法。

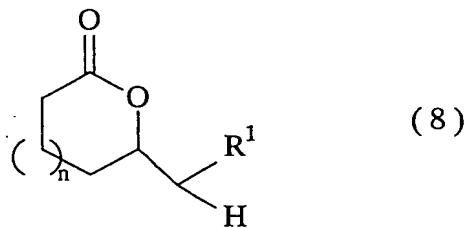
## 【化1】



## 【化2】



【化3】



(nは1又は2、R<sup>1</sup>はH、C<sub>1-8</sub>のアルキル基等、R<sup>2</sup>はC<sub>1-3</sub>のアルキル基を示す。)

【選択図】 なし

出願人履歴情報

識別番号 [000000918]

1. 変更年月日 1990年 8月24日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号  
氏 名 花王株式会社

2. 変更年月日 2003年 4月18日  
[変更理由] 名称変更  
住 所 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号  
氏 名 花王株式会社



Patent Office

Japanese Government

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this office.

Date of Application: December 26, 2002

Application Number: patent application No. 2002-378005  
[ST. 10/C] : [JP2002-378005]

Applicant: Kao Corporation

dated June 20, 2002

Commissioner

Patent Office

Mr. Shinichiro OHTA

Shusho No.  
Shushotoku 2003-5242816

[Designation of the Document] Patent Application

[Reference Number] 102KO246

[Application Date] December 26, 2002

[Addressee] Commissioner of the Patent Office

[IPC] C07C 49/00

[Inventor]

[Address or Residence] c/o Kao Corporation, Research Laboratories, 1334, Minato, Wakayama-shi, Wakayama

[Name] Koji MINE

[Inventor]

[Address or Residence] c/o Kao Corporation, Research Laboratories, 1334, Minato, Wakayama-shi, Wakayama

[Name] Koichi FUKUDA

[Applicant]

[Identification Number] 000000918

[Name] Kao Corporation

[Agent]

[Identification Number] 100063897

[Patent Attorney]

[Name] Kaoru FURUYA

[Telephone Number] 03 (3663) 7808

[Elected Agent]

[Identification Number] 100076680

[Patent Attorney]

[Name] Takahiko MIZOBE

[Elected Agent]

[Identification Number] 100087642

[Patent Attorney]

[Name] Satoshi FURUYA

[Elected Agent]

[Identification Number] 100091845

[Patent Attorney]

[Name] Shinji MOCHIDA

[Elected Agent]

[Identification Number] 100098408

[Patent Attorney]

[Name] Kazumasa YOSHITSUNE

[Designation of the Payment]

[Number of the Deposit] 010685

[Amount of the Payment] 21,000yen

[List of the Exhibit]

[Name of the Subject] Specification 1

[Name of the Subject] Abstract 1

[Request of the Proof] yes



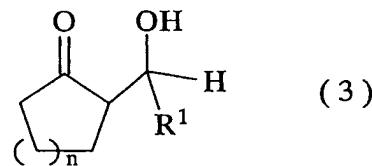
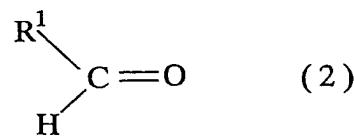
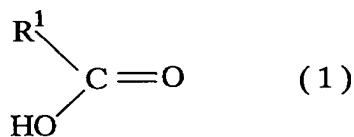
## [Document name] DESCRIPTION

[Name of the invention] PROCESS FOR PRODUCING CYCLOALKANONE DERIVATIVES

## [Patent claims]

## [Claim 1]

A process for producing a 2-(1-hydroxyalkyl)cycloalkanone and/or a 2-(1-hydroxyaryl)cycloalkanone represented by formula (3) (referred to hereinafter as compound (3)), which comprises the steps of subjecting a cycloalkanone, and an aldehyde represented by formula (2) (referred to hereinafter as aldehyde (2)) containing a carboxylic acid represented by formula (1) (referred to hereinafter as carboxylic acid (1)), to aldol condensation in the presence of water and a basic catalyst, wherein the molar amount (referred to hereinafter as A) of the basic catalyst added is not less than the molar amount (referred to hereinafter as B) of the carboxylic acid (1) represented by the formula (1) (referred to hereinafter as carboxylic acid (1)) contained in the aldehyde (2) and the difference between A and B, that is, (A - B) is 0.06 mol or less per mole of the aldehyde (2).



wherein n is an integer of 1 or 2, and R<sup>1</sup> represents a hydrogen atom or a C1 to C8 linear or branched alkyl group or a substituted or unsubstituted aryl group.

[Claim 2]

The process according to claim 1, wherein the ratio of added water to the cycloalkanone by weight is from 0.4 to 1.2.

[Claim 3]

The process according to claim 1 or 2, wherein an aqueous layer obtained after the aldol condensation reaction is used repeatedly.

[Claim 4]

The process according to claim 3, wherein an aqueous layer recovered through pH adjustment with an acid and separation of the layer after the aldol condensation reaction is used again.

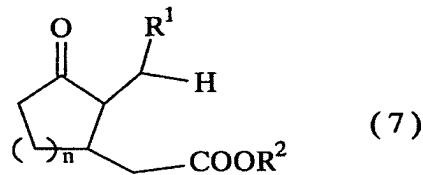
[Claim 5]

The process according to claim 4, wherein, besides the

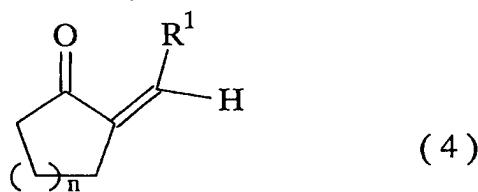
basic catalyst in the amount defined in claim 1, the basic catalyst is added in such an amount as to neutralize or alkalize (to pH 7 or more) the added acid before the aqueous layer is used again.

[Claim 6]

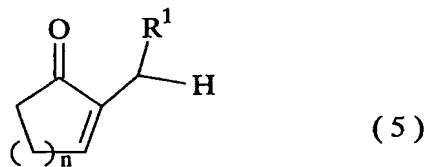
A process for producing alkyl(3-oxo-2-alkylcycloalkyl)acetate and/or alkyl(3-oxo-2-arylcycloalkyl)acetate represented by formula (7) :



wherein  $n$  and  $\text{R}^1$  have the same meaning as defined above and  $\text{R}^2$  represents a C1 to C3 linear or branched alkyl group, which comprises the steps of dehydrating the compound (3) obtained by a method defined in any of claims 1 to 5, to give 2-(alkylidene)cycloalkanone and/or 2-(arylene)cycloalkanone represented by formula (4) (referred to hereinafter as compound (4)) :



wherein n and R<sup>1</sup> have the same meaning as defined above, then isomerization reaction of the compound (4) to give 2-(alkyl)cycloalkenone and/or 2-(aryl)cycloalkenone represented by formula (5) (referred to hereinafter as compound (5)):



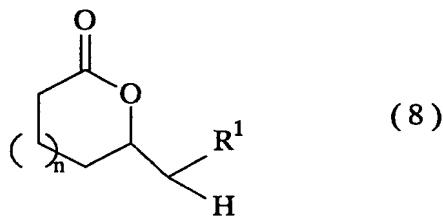
wherein n and R<sup>1</sup> have the same meaning as defined above, then reacting the compound (5) with a malonic diester represented by formula (6):



R<sup>2</sup> has the same meaning as defined above and two R<sup>2</sup> groups may be the same or different, and reacting the product with water to give the compound of formula (7).

[Claim 7]

A process for producing 5-alkyl-5-alkanolide and/or 5-aryl-5-alkanolide represented by formula (8):



wherein n and R<sup>1</sup> have the same meaning as defined above, which comprises the steps of dehydrating the compound (3) obtained by a process described in claim 1 or 2 to give the compound (4), subsequent isomerization reaction thereof to give the compound (5) and hydrogen reduction thereof, followed by Baeyer-Villiger oxidation.

[Detailed description of the invention]

[0001]

[Technical field of the invention]

The present invention relates to a process for producing 2-(1-hydroxyalkyl)cycloalkanone and/or 2-(1-hydroxyaryl)cycloalkanone useful as an intermediate for synthesis of a physiologically active substance and a perfume, a process using the same to produce alkyl (3-oxo-2-alkylcycloalkyl)acetate and/or alkyl (3-oxo-2-aryl)cycloalkyl)acetate useful as a perfume material and a physiologically active substance, and a process for producing 5-alkyl-5-alkanolide and/or 5-aryl-5-alkanolide.

[0002]

Patent document 1 describes a process for producing 2-(1-hydroxyalkyl)cycloalkanone wherein a cycloalkanone and an alkyl aldehyde are subjected to aldol condensation by using

a basic catalyst in an amount of about 0.05 to 0.1 mol per mol of alkyl aldehyde, and Patent document 2 describes a process for producing the same by aldol condensation using a basic catalyst in an amount of 0.04 mol or less per mole of alkyl aldehyde.

[0003]

However, the alkyl aldehyde is inherently easily oxidized to form an alkylcarboxylic acid, and this alkylcarboxylic acid is reacted with the basic catalyst during aldol condensation to reduce the catalytic activity significantly, thus significantly lowering the yield and selectivity in many cases. For preventing such oxidation, a method of storing and using the alkyl aldehyde by sealing with nitrogen is adopted, but oxidation proceeds gradually to make contamination with an alkylcarboxylic acid inevitable.

[0004]

In the processes described in Patent document 1 and Patent document 2 supra, a cycloalkanone is used in excess of an alkyl aldehyde, and thus the unreacted cycloalkanone remains after the reaction. The cycloalkanone is dissolved in a large amount in the aqueous layer used in the reaction so that if the aqueous layer is discarded after one reaction, the unreacted remaining cycloalkanone will be lost in a large amount, thus increasing an environmental impact.

[0005]

[Patent document 1] JP-A 56-147740

[Patent document 2] JP-A 2001-335529

[0006]

[Problems to be solved by the invention]

The present invention relates to provide a process for producing 2-(1-hydroxyalkyl)cycloalkanone and/or 2-(1-hydroxyaryl)cycloalkanone stably in high yield and high selectivity regardless of the content of carboxylic acid in aldehyde, a process for producing 2-(1-hydroxyalkyl)cycloalkanone and/or 2-(1-hydroxyaryl)cycloalkanone by using a cycloalkanone effectively to reduce an environmental impact, and a process using the same to produce a cycloalkanone derivative useful as a perfume material and a physiologically active substance.

[0007]

[Means to solve the problem]

The present inventors have found that 2-(1-hydroxyalkyl)cycloalkanone and/or 2-(1-hydroxyaryl)cycloalkanone can be obtained stably in high yield and high selectivity regardless of the content of carboxylic acid in aldehyde by controlling the adding amount of a basic catalyst to be an equimolar amount or more relative to the carboxylic acid contained in the aldehyde and to be a specific amount or less relative to the aldehyde so as to carry out a reaction.

[0008]

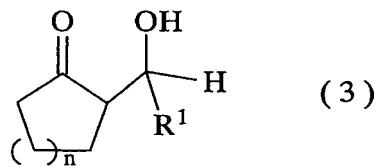
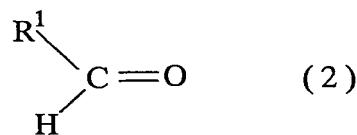
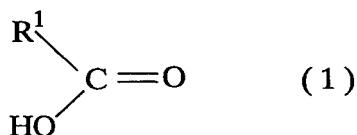
The present inventors have also found that the aqueous layer used in the reaction is repeatedly used, whereby the cycloalkanone can be efficiently used while waste water can be

reduced, thus leading to a reduction in environmental impact. The present inventors found through their study that when the aqueous layer is used again after pH adjustment with an acid and separation of the layer, the reaction yield is reduced upon accumulation of a large amount of neutral salts, but this reduction can be prevented by limiting the amount of the basic catalyst used in one reaction to the minimum amount for allowing the reaction to proceed.

[0009]

The present invention provides a process for producing 2-(1-hydroxyalkyl)cycloalkanone and/or 2-(1-hydroxyaryl)cycloalkanone represented by formula (3) (referred to hereinafter as compound (3)), which includes subjecting a cycloalkanone, and an aldehyde represented by formula (2) (referred to hereinafter as aldehyde (2)) containing a carboxylic acid represented by formula (1) (referred to hereinafter as carboxylic acid (1)), to aldol condensation in the presence of water and a basic catalyst, wherein the molar amount (referred to hereinafter as A) of the basic catalyst added is not less than the molar amount (referred to hereinafter as B) of the carboxylic acid (1) represented by the formula (1) (referred to hereinafter as carboxylic acid(1)) contained in the aldehyde (2) and the difference between A and B, that is,  $(A - B)$  is 0.06 mol or less per mol of the aldehyde (2). The invention relates also to a process for producing the compound (3) wherein an aqueous layer obtained by the aldol condensation reaction may be repeatedly used.

[0010]

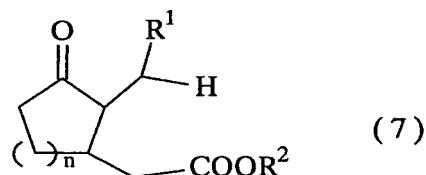


[0011]

wherein n is an integer of 1 or 2, and R¹ represents a hydrogen atom or a C1 to C8 linear or branched alkyl group or a substituted or unsubstituted aryl group.

Further, the present invention provides a process for producing an alkyl(3-oxo-2-alkylcycloalkyl)acetate and/or an alkyl(3-oxo-2-arylcycloalkyl)acetate, represented by formula (7) (referred to hereinafter as compound (7)):

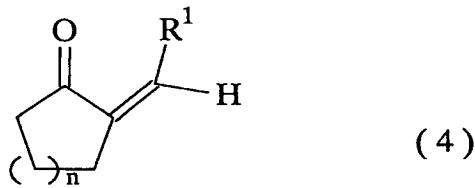
[0012]



[0013]

wherein n and R<sup>1</sup> have the same meaning as defined above and R<sup>2</sup> is a C1 to C3 linear or branched alkyl group, which includes dehydrating the compound (3) obtained by the method described above, to give a 2-(alkylidene)cycloalkanone and/or a 2-(arylene)cycloalkanone represented by formula (4) (referred to hereinafter as compound (4)):

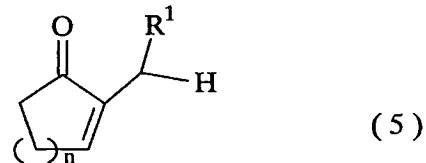
[0014]



[0015]

wherein n and R<sup>1</sup> have the same meaning as defined above, then isomerizing the compound (4) to give a 2-(alkyl)cycloalkenone and/or a 2-(aryl)cycloalkenone represented by formula (5) (referred to hereinafter as compound (5)):

[0016]



[0017]

wherein n and R<sup>1</sup> have the same meaning as defined above, then reacting the compound (5) with a malonic diester represented

by formula (6):

[0018]

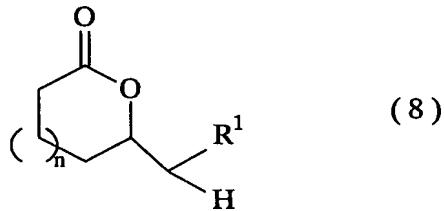


[0019]

(in which  $\text{R}^2$  has the same meaning as defined above and two  $\text{R}^2$  groups may be the same as or different from each other, and reacting the product with water to give the compound (7).

The present invention provides a process for producing a 5-alkyl-5-alkanolide and/or a 5-aryl-5-alkanolide represented by formula (8) (referred to hereinafter as compound (8)):

[0020]



[0021]

wherein n and  $\text{R}^1$  have the same meaning as defined above, which includes dehydrating the compound (3) to give the compound (4), subsequently isomerizing it to give the compound (5) and hydrogenating it, followed by Baeyer-Villiger oxidation.

[0022]

[Embodiment of the invention]

[Process for producing the compound (3)]

The cycloalkanone used in the process for producing the compound (3) in the present invention is cyclopentanone or cyclohexanone, preferably cyclopentanone. The aldehyde (2) is preferably an aldehyde wherein R<sup>1</sup> is preferably a C1 to C8 alkyl group, more preferably a C3 to C5 alkyl aldehyde. The aldehyde (2) is still more preferably an aldehyde (valeraldehyde) having a C4 linear alkyl group.

[0023]

The aldehyde (2) used in the present invention contains its oxide i.e. the carboxylic acid (1). The method of quantifying the carboxylic acid (1) in the aldehyde (2) includes, for example, liquid chromatography, gas chromatography, titration, etc., but in consideration of convenience, acid value determined by titration is desirably used.

[0024]

The basic catalyst used in the present invention is preferably a compound represented by formula (9):

[0025]

$M(OH)_m$  (9)

wherein M is an alkali metal such as Li, Na and K or an alkaline earth metal such as Mg, Ca and Ba, preferably an alkali metal, and m is an integer of 1 or 2.

In the present invention, the amount (A) of the basic catalyst added is not less than the amount (B) of the carboxylic acid (1) contained in the aldehyde (2) (i.e., the amount (A) is not less than the equimolar amount of the carboxylic acid (1)), and the difference between A and B, that is, (A - B) is

0.06 mol or less, preferably 0.001 to 0.02 mol, per mol of the aldehyde (2), from the viewpoint of achieving good reaction rate and yield.

[0026]

The amount (B) of the carboxylic acid (1) contained in the aldehyde (2) corresponds to the number of moles of KOH for the acid value (mg-KOH/g) of the aldehyde (2). That is, a required mole number of KOH is determined from the acid value (mg-KOH/g) of the aldehyde (2) and the amount of the aldehyde (2), and the basic catalyst in an amount of not less than the equimolar amount of the required mole number of KOH can be added to prevent a reduction in yield and selectivity. The difference between A and B (A - B); that is, the amount (A) of the basic catalyst added minus the amount (corresponding to B) of the basic catalyst reacting with the carboxylic acid (1)) is the amount of the basic catalyst effective for allowing the reaction to proceed, and (A - B) can be made 0.06 mol or less per mol of the aldehyde (2) to prevent formation of byproducts such as cycloalkanone dimers. Even if the aqueous layer is repeatedly used, high yield can be maintained.

[0027]

Further, in the process of the present invention, the ratio by weight of added water to the cycloalkanone is preferably 0.4 to 1.2, more preferably 0.4 to 0.6, from the viewpoint of preventing formation of byproducts such as aldehyde (2) dimers, cycloalkanone dimers, and high-boiling components.

[0028]

The cycloalkanone is reacted with the aldehyde (2) such that the molar ratio of the cycloalkanone to the aldehyde (2) is preferably 1 or more from the viewpoint of higher yield, more preferably 1.2 to 3.0, still more preferably 1.5 to 2.7 mol, from the viewpoint of recovery of an excess of the cycloalkanone.

[0029]

The reaction temperature of the aldol condensation is preferably -5 to 40°C, more preferably -5 to 30°C, from the viewpoint of prevention of coagulation of the aqueous layer and prevention of formation of cycloalkanone dimers etc.

[0030]

It is desired in the process of the present invention that the cycloalkanone, water and the basic catalyst are charged into a reactor, and while the mixture is kept at the reaction temperature described above, the aldehyde (2) is added dropwise thereto. The dropping time does not affect the yield, and may be changed depending on the temperature-controlling ability of the reactor. After the aldehyde (2) is added, aging reaction may be carried out if necessary to increase the degree of conversion. The aging time is not particularly limited, and as the time is increased, byproducts are gradually increased. In consideration of productivity, it is desired that the time of dropping the aldehyde (2) is about 1 to 8 hours, and the aging time is about 1 to 6 hours. This reaction is conducted preferably in an inert gas atmosphere. The inert gas includes

nitrogen, argon, etc.

[0031]

The pressure of the aldol condensation reaction, in terms of absolute pressure, is preferably 10 kPa to 1 MPa, more preferably 50 to 300 kPa, still more preferably more or less than 100 kPa.

[0032]

Because the aldol condensation reaction is a reaction in a two-layer system of cycloalkanone and water, use of a solvent destroying this system is not preferable. The solvent used in the present invention is not particularly limited, provided that it is inert to the reaction system and does not hinder separation and purification of the product, and such solvents include those having a boiling point in the range of 140 to 210°C, such as aromatic hydrocarbon solvents (benzene, toluene, etc.) and aliphatic hydrocarbon solvents (nonane, decane, undecane, etc.).

[0033]

Because the aqueous layer used in the aldol condensation reaction contains a large amount of the cycloalkanone, the aqueous layer is preferably separated and repeatedly used. Because a part of the aqueous layer is distributed in the oil layer, its corresponding amount of water and a basic catalyst may further be added in the reaction for repeated use. If necessary, they may further be added.

[0034]

In the presence of the basic catalyst, separation of the

layer may be time-consuming. In this case, the layer may be separated for repeated use after adjustment with an acid to pH at which the layer can be easily separated. When it is also necessary to recover the cycloalkanone by distillation from the oil layer after separation of the layer, the pH value is regulated desirably in the acidic range, preferably in the range of pH 4 to 7, in order to prevent decomposition of the compound (3).

[0035]

The acid used here is not particularly limited, and general organic acids and inorganic acids can be used, but in respect of easy handling, costs, etc., the acid is preferably sulfuric acid, phosphoric acid or condensed phosphoric acid.

[0036]

When the acid is added, it is desirable to add, besides the above-described amount of the basic catalyst, the basic catalyst in such an amount as to neutralize or alkalize (to pH 7 or more) the added acid in order to use the aqueous layer again in the reaction.

[0037]

[Process for producing the compound (7)]

Using the compound (3) obtained by the above process as the starting material, the compound (7) useful as a perfume material and a physiological activator can be obtained by a method described in e.g. JP-A 56-147740.

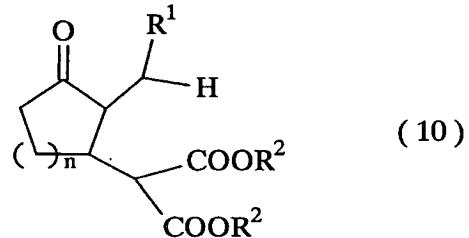
[0038]

[Process for producing the compound (7)]

Using the compound (3) obtained by the above process as the starting material, the compound (7) useful as a perfume material and a physiological activator can be obtained by a method described in e.g. JP-A 56-147740.

Specifically, the compound (3) is subjected to dehydration reaction with oxalic acid or the like to give compound (4) which is then subjected to isomerization reaction in the presence of an aqueous acid (hydrochloric acid or hydrobromic acid) in n-butanol under reflux to give the compound (5). Then, the compound (5) is reacted with the compound (6) in the presence of a basic catalyst to give a compound represented by formula (10) (referred to hereinafter as compound (10)):

[0039]



[0040]

wherein n, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the same meaning as defined above. The compound (6) is allowed to react, preferably in 1- to 5-molar excess, more preferably in 1.2- to 2-molar excess, with the compound (5).

[0041]

The basic catalyst includes an alkali metal such as sodium

and potassium and an alkali metal alkoxide such as sodium alkoxide and potassium alkoxide. The catalyst is used in a molar ratio of preferably 0.005 to 0.2 to the compound (5). The solvent is preferably a polar solvent such as alcohol. The reaction temperature is preferably in the range of -10 to 30°C, more preferably in the range of 0 to 20°C.

[0042]

Then, the resulting compound (10) can be reacted with water to produce the compound (7). Preferably, water is added dropwise to the reaction system in a molar ratio of 1 to 3 to the compound (10) during the reaction. The reaction temperature is preferably in the range of 150 to 250°C.

[0043]

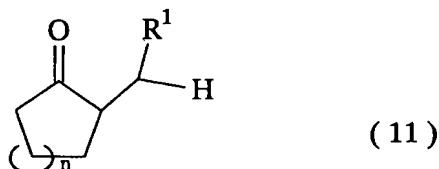
[Process for producing the compound (8)]

Using the compound (3) obtained by the above process as the starting material, the compound (8) useful as a perfume material and a physiological activator can be obtained by a general method known in the art.

[0044]

For example, the compound (3) is subjected to dehydration reaction in the same manner as in production of the compound (7) to give the compound (4), and the compound (4) is subjected to isomerization reaction in the same manner to give the compound (5). Then, the compound (5) is reduced with hydrogen in the presence of a catalyst such as Pd/C to give a compound represented by formula (11) (referred to hereinafter as compound (11)).

[0045]



[0046]

wherein n and R<sup>1</sup> have the same meaning as defined above.

The resulting compound (11) is subjected, for example, to Baeyer-Villiger oxidation with an oxidizing agent such as peracetic acid as described in JP-A 9-104681 to give the compound (8).

[Example]

[0047]

Example 1

Valeraldehyde having an acid value of 3.4 mg-KOH/g was used as the starting material. 117.6 g (1.4 mol) cyclopentanone, 125.2 g water and 2.8 g (0.033 mol) 48% NaOH were introduced into a 500-mL four-necked flask, then the mixture was cooled to 0°C under stirring, and 72.4 g (0.84 mol) valeraldehyde was added dropwise at the same temperature over 4 hours. Thereafter, the mixture was stirred at the same temperature for 4 hours. After the reaction was finished, the mixture was neutralized with 17.4 g of 10% sulfuric acid and the organic layer was analyzed by gas chromatography. In this analysis, a methyl silicon column was used and diethylene glycol monoethyl ether (carbitol) was added as the standard. The result indicated that

the reaction mixture contained 124.4 g (0.73 mol) 2-(1-hydroxy-n-pentyl)cyclopentanone (yield 87.4%) and 2.5 g (0.016 mol) 2-pentylidene cyclopentanone.

[0048]

Example 2

Valeraldehyde having an acid value of 4.2 mg-KOH/g was used as the starting material. 719 g (8.55 mol) cyclopentanone, 320 g water and 3.5 g (0.042 mol) 48% NaOH were introduced into a 2-L four-necked flask, then the mixture was cooled to 15°C under stirring, and 319 g (3.70 mol) valeraldehyde was added dropwise at the same temperature over 5 hours. Thereafter, the mixture was stirred at the same temperature for 2 hours. After the reaction was finished, the mixture was neutralized and analyzed in the same manner as in Example 1. The result indicated that the reaction mixture contained 557 g (3.27 mol) 2-(1-hydroxy-n-pentyl)cyclopentanone (yield 89.0%) and 6.8 g (0.044 mol) 2-pentylidene cyclopentanone.

[0049]

Example 3

Valeraldehyde having an acid value of 3.4 mg-KOH/g was used as the starting material. 719 g (8.55 mol) cyclopentanone, 325 g water and 2.8 g (0.034 mol) 48% NaOH were introduced into a 2-L four-necked flask, then the mixture was cooled to 15°C under stirring, and 337 g (3.91 mol) valeraldehyde was added dropwise at the same temperature over 5 hours. Thereafter, the mixture was stirred at the same temperature for 3 hours. After the reaction was finished, the mixture was neutralized and

analyzed in the same manner as in Example 1. The result indicated that the reaction mixture contained 562 g (3.30 mol) 2-(1-hydroxy-n-pentyl)cyclopentanone (yield 85.0%) and 9.5 g (0.063 mol) 2-pentylidene cyclopentanone.

[0050]

Example 4

Valeraldehyde having an acid value of 3.4 mg-KOH/g was used as the starting material. 719 g (8.55 mol) of cyclopentanone, 326 g of water and 10.0 g (0.046 mol) of 48% NaOH were introduced into a 2-L four-necked flask and the mixture was cooled to 15°C under stirring. Then 319 g (3.70 mol) of valeraldehyde was added dropwise at the same temperature over 5 hours. Thereafter, the mixture was stirred at the same temperature for 4 hours, but the non-converted valeraldehyde remained and the yield was 65.3%.

[0051]

Additional 15.8 g (0.19 mol) of 48% NaOH was added thereto and the mixture was stirred at the same temperature for 2 hours. After the reaction was finished, the mixture was neutralized and analyzed in the same manner as in Example 1. It was found that the reaction mixture contained 521 g (3.06 mol) of 2-(1-hydroxy-n-pentyl)cyclopentanone (yield 83.8%) and 18.2 g (0.119 mol) of 2-pentylidene cyclopentanone.

[0052]

Comparative Example 1

Valeraldehyde having an acid value of 7.3 mg-KOH/g was used as the starting material. 178 g (2.14 mol) of

cyclopentanone, 80 g of water and 0.62 g (0.007 mol) of 48% NaOH were introduced into a 500-mL four-necked flask and the mixture was cooled to 15°C under stirring. Then 80.4 g (0.93 mol) of valeraldehyde was added dropwise at the same temperature over 5 hours. Thereafter, the mixture was stirred at the same temperature for 3 hours. After the reaction was finished, the mixture was neutralized and analyzed in the same manner as in Example 1. It was found that the reaction mixture contained 62.9 g (0.37 mol) of 2-(1-hydroxy-n-pentyl)cyclopentanone (yield 40.0%) and 0.55 g (0.004 mol) of 2-pentylidene cyclopentanone.

[0053]

The reaction conditions and results in Examples 1 to 4 and Comparative Example 1 are collectively shown in Table 1.

[0054]

Table 1

	Example 1	Example 2	Example 3	Example 4	Comparative example 1
Aci value of valeraldehyde (mg-KOH/g)	3.4	4.2	3.4	8.6	7.3
Amount of valeraldehyde added (P) (mol)	0.84	3.70	3.91	3.70	0.93
Content (B) of carboxylic acid in valeraldehyde (mol)	0.004	0.024	0.020	0.049	0.010
Added amount of cyclopentanone (mol)	1.40	8.55	8.55	8.55	2.14
Added amount(A) of NaOH (mol)	0.033	0.042	0.034	0.236	0.007
Amount of effective NaOH(A-B) (mol)	0.029	0.019	0.014	0.187	-0.003
Reaction temperature (°C)	0	15	15	15	15
Time of dropping of valeraldehyde (hr)	4	5	5	5	5
Aging time (hr)	4	2	3	6	3
Cyclopentanone/Valeraldehyde (molar ratio)	1.7	2.3	2.2	2.3	2.3
Added NaOH/Valeraldehyde (molar ratio)	0.0394	0.0115	0.0087	0.0637	0.0080
Effective NaOH/Valeraldehyde * <sup>1</sup> (molar ratio)	0.0342	0.0051	0.0035	0.0505	-0.0032
Water/Cyclopentanone (weight ratio)	1.06	0.45	0.45	0.45	0.45
Content (Q) of 2-(1-hydroxy-n-pentyl)cyclopentanone (mol)	0.73	3.27	3.30	3.06	0.37
Yield (%) * <sup>2</sup>	87.4	89.0	85.0	83.8	40.0

\*1: Difference between A and B (A-B) per mole of alkyl aldehyde.

\*2: Yield (%) = [Q/(P-B)] × 100

[0055]

Example 5

(a) Valeraldehyde having an acid value of 1.0 mg-KOH/g was used as the starting material. 112.3 g (1.34 mol) cyclopentanone, 50.0 g water and 0.24 g (0.0029 mol) 48% NaOH were introduced into a 500-mL four-necked flask, then the mixture was cooled to 15°C under stirring, and 50.0 g (0.58 mol) valeraldehyde was added dropwise at the same temperature over 5 hours. Thereafter, the mixture was stirred at the same temperature for 2 hours. After the reaction was finished, the mixture was neutralized with 0.23 g (0.0025 mol) 105% condensed phosphoric acid and separated into two layers at 40°C. The resulting organic layer was 170.4 g, and the aqueous layer was 42.4 g. The pH of the aqueous layer was 5.5. The organic layer was analyzed in the same manner as in Example 1. The result indicated that the reaction mixture contained 86.0 g (0.505 mol) 2-(1-hydroxy-n-pentyl)cyclopentanone (yield 87.2%), 2.29 g (0.015 mol) 2-pentylidene cyclopentanone and 1.9 g (0.011 mol; content 1.1%) cyclopentanone dimer, and the aqueous layer contained 2.8 g cyclopentanone. 58.3 g cyclopentanone and 8 g water could be recovered by distillation from the organic layer. The phosphoric acid contained in the aqueous layer, as determined by titration with NaOH for converting it into trisodium phosphate, was 0.0062 mol.

[0056]

(b) Then, the aqueous layer and the distilled fraction of (a) were introduced into a 500-mL four-necked flask and then

51.1 g cyclopentanone (1.34 mol including a re-used cyclopentanone) and 0.87 g (0.0105 mol) 48% NaOH, including NaOH for converting phosphoric acid contained in the aqueous layer to trisodium phosphate, were added thereto. The mixture was cooled to 15°C under stirring, and 50.0 g (0.58 mol) valeraldehyde was added dropwise at the same temperature over 5 hours. Thereafter, the mixture was stirred at the same temperature for 2 hours. After the reaction was finished, the mixture was neutralized with 0.84 g (0.009 mol) 105% condensed phosphoric acid and separated into two phases at 40°C. The pH of the aqueous layer was 5.5. The resulting organic layer was 171.2 g, and the aqueous layer was 4.33 g. The organic layer was analyzed in the same manner as in Example 1. The result indicated that the reaction mixture contained 83.5 g (0.490 mol) 2-(1-hydroxy-n-pentyl)cyclopentanone (yield 84.6%) and 2.28 g (0.015 mol) 2-pentylidene cyclopentanone. 61.7 g cyclopentanone and 8.5 g water could be recovered by distillation from the organic layer. The phosphoric acid contained in the aqueous layer, as determined by titration with NaOH for converting it into trisodium phosphate, was 0.028 mol.

[0057]

(c) The aqueous layer and the distilled fraction of (b) were introduced into a 500-mL four-necked flask and then 48.2 g cyclopentanone (1.34 mol including a re-used cyclopentanone) and 1.96 g (0.0236 mol) 48% NaOH, including NaOH for converting phosphoric acid contained in the aqueous layer to trisodium phosphate were added thereto. The mixture was cooled to 15°C

under stirring, and 50.0 g (0.58 mol) valeraldehyde was added dropwise at the same temperature over 5 hours. Thereafter, the mixture was stirred at the same temperature for 2 hours. After the reaction was finished, the mixture was neutralized with 1.89 g (0.0203 mol) 105% condensed phosphoric acid and separated into two phases at 40°C. The pH of the aqueous layer was 5.5. The resulting organic layer was 170.7 g, and the aqueous layer was 4.72 g. The organic layer was analyzed in the same manner as in Example 1. The result indicated that the reaction mixture contained 82.4 g (0.484 mol) 2-(1-hydroxy-n-pentyl)cyclopentanone (yield 83.5%) and 2.25 g (0.015 mol) 2-pentylidene cyclopentanone.

[0058]

Comparative Example 2

(a) Valeraldehyde having an acid value of 7.5 mg-KOH/g was used as the starting material. 224.6 g (2.67 mol) cyclopentanone, 100 g water and 9.7 g (0.116 mol) 48% NaOH were introduced into a 1-L four-necked flask, then the mixture was cooled to 15°C under stirring, and 100 g (1.16 mol) valeraldehyde was added dropwise at the same temperature over 5 hours. Thereafter, the mixture was stirred at the same temperature for 2 hours. After the reaction was finished, the mixture was neutralized with 9.3 g (0.100 mol) 105% condensed phosphoric acid and separated into two layers at 40°C. The resulting organic layer was 343.7 g, and the aqueous layer was 99.9 g. The pH of the aqueous layer was 5.5. The organic layer was analyzed in the same manner as in Example 1. The result

indicated that the reaction mixture contained 165.8 g (0.974 mol) 2-(1-hydroxy-n-pentyl)cyclopentanone (yield 84.9%), 4.58 g (0.030 mol) 2-pentylidene cyclopentanone and 10.1 g (0.060 mol; content 2.9%) cyclopentanone dimer, and the aqueous layer contained 6.7 g cyclopentanone. 116.7 g cyclopentanone and 16 g water could be recovered by distillation from the organic layer. The phosphoric acid contained in the aqueous layer, as determined by titration with NaOH for converting it into trisodium phosphate, was 0.251 mol.

[0059]

(b) Then, the aqueous layer and the distilled fraction in (a) were introduced into a 1-L four-necked flask, then 224.6 g cyclopentanone (2.67 mol including re-used cyclopentanone) and 22.6 g (0.271 mol) 48% NaOH including NaOH for converting phosphoric acid contained in the aqueous layer to trisodium phosphate were added thereto. The mixture was cooled to 15°C under stirring, and 100 g (1.16 mol) valeraldehyde was added dropwise at the same temperature over 5 hours. Thereafter, the mixture was stirred at the same temperature for 2 hours. After the reaction was finished, the mixture was neutralized with 21.7 g (0.233 mol) 105% condensed phosphoric acid and separated into two phases at 40°C. The pH of the aqueous layer was 5.5. The resulting organic layer was 348.8 g, and the aqueous layer was 123.2 g. The organic layer was analyzed in the same manner as in Example 1. The result indicated that the reaction mixture contained 113.5 g (0.667 mol) 2-(1-hydroxy-n-pentyl)cyclopentanone (yield 58.1%) and 4.56 g (0.030 mol)

2-pentylidene cyclopentanone.

[0060]

The reaction conditions and results in Example 5 and Comparative Example 2 are collectively shown in Table 2.

[0061]

Table 2

	Example 5			Comparative example 2	
	Step (a)	Step (b)	Step (c)	Step (a)	Step (b)
Acid value of valeraldehyde (mg-KOH/g)	1	1	1	7.5	7.5
Added amount(P) of valeraldehyde (mol)	0.58	0.58	0.58	1.16	1.16
Content (B) of carboxylic acid in valeraldehyde (mol)	0.00089	0.00089	0.00089	0.013	0.013
Added amount of cyclopentanone (mol)	1.34	1.34	1.34	2.67	2.67
Added amount(A) of NaOH (mol)	0.0029	0.0105	0.0236	0.116	0.271
Amount (C) of NaOH in recovered aqueous layer (mol)		0.0024	0.0107		0.098
Amount(D) of catalytic NaOH* <sup>1</sup> (mol)	0.0029	0.0066	0.0067	0.116	0.117
Amount of effective NaOH(D-B) (mol)	0.0020	0.0057	0.0058	0.103	0.104
Added amount of phosphoric acid (mol)	0.0025	0.0090	0.0203	0.100	0.233
Amount of phosphoric acid in recovered aqueous layer (mol)	0.0021	0.0075	0.017	0.084	0.193
Amount (E) of NaOH for converting phosphoric acid into Na salt (mol)	0.0062	0.028		0.251	
Reaction temperature (°C)	15	15	15	15	15
Time of dropping of valeraldehyde (hr)	5	5	5	5	5
Aging time (hr)	2	2	2	2	2
Cyclopentanone/Valeraldehyde (molar ratio)	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
Added NaOH/Valeraldehyde (molar ratio)	0.0050	0.0180	0.0406	0.1001	0.2332
Effective NaOH/Valeraldehyde* <sup>2</sup> (molar ratio)	0.0034	0.0099	0.0100	0.0887	0.0896
Water/Cyclopentanone (weight ratio)	0.445	0.445	0.445	0.445	0.445
Content (Q) of 2-(1-hydroxy-n-pentyl)cyclopentanone (mol)	0.505	0.490	0.484	0.974	0.667
Yield (%)* <sup>3</sup>	87.2	84.6	83.5	84.9	58.1
Cyclopentanone dimer content (%)	1.1	-	-	2.9	-

\*1:D=A+C-(E in the previous step)

\*2:Amount of effective catalyst (D-B) per mol of alkyl aldehyde.

\*3:Yield(%)=[Q/(P-B)] × 100

[0062]

As is evident from Table 2, the difference between A and B (A - B) in step (a) in Example 5 was 0.06 mol or less per mol of aldehyde, while that of step (a) in Comparative Example 2 was higher than 0.06 mol per mol of aldehyde. In Comparative Example 2, therefore, the cyclopentane dimer content in step (a) was high and the yield in step (b) where the aqueous layer was used again was lower than that of Example 5.

[0063]

Example 6

The reaction in Example 1 was carried out twice, the product was distilled to recover cyclopentanone and water, then 0.0206 mol oxalic acid was added to 1.01 mol 2-(1-hydroxy-n-pentyl)cyclopentanone and 0.022 mol 2-pentylidene cyclopentanone from the product, and the mixture was reacted at 120°C. The reaction mixture contained 141 g (0.93 mol) 2-pentylidene cyclopentanone. Its filtered product was dissolved in 153 g n-butanol and heated at 130°C, and then a mixture of 14.5 g (0.15 mol) 3-picoline and 10.5 g (0.1 mol) 35% hydrochloric acid was added dropwise at the same temperature over 30 minutes. Thereafter, the mixture was stirred at the same temperature for 3.5 hours. After the reaction was finished, the mixture was cooled to room temperature and neutralized with an aqueous sodium hydroxide solution, and the organic layer was analyzed. The result indicated that the reaction mixture contained 118 g 2-pentyl-2-cyclopentenone. The yield in this isomerization reaction was 83%.

[0064]

From this reaction mixture, 95 g (0.6 mol) 2-pentyl-2-cyclopentenone was purified. Separately, 118 g (0.9 mol) dimethyl malonate was dissolved in 38 g anhydrous methanol in a nitrogen atmosphere and then cooled to 0°C, and 6.5 g (0.036 mol) sodium methoxide (30% methanol) was added thereto. 95 g (0.6 mol) 2-pentyl-2-cyclopentenone obtained above was added dropwise thereto at 0°C over 2 hours. Thereafter, the unreacted dimethyl malonate was distilled away under reduced pressure, whereby 160 g Michael addition product was obtained.

[0065]

The Michael addition product obtained above was added to a reaction device equipped with a distillation tube and then heated at 215°C, and water was added dropwise at a rate of 3.2 g/h (2%/h). By adding water dropwise, the mixture was reacted for 4 hours at 215°C while generated carbon dioxide and methanol were distilled away. After the reaction was finished, 123 g methyl 3-oxo-2-pentylcyclopentylacetate was obtained in 126 g crude product. The yield in the whole process was 60%.

[0066]

The crude product was refined by distillation to give methyl 3-oxo-2-pentylcyclopentylacetate having a fruity jasmine-like aroma, which was also excellent as a perfume material.

[0067]

Comparative Example 3

The reaction in Comparative Example 1 was carried out 3

times, the product was distilled to recover cyclopentanone and water, then 0.0206 mol oxalic acid was added to 1.11 mol 2-(1-hydroxy-n-pentyl)cyclopentanone and 0.012 mol 2-pentylidene cyclopentanone from the product, and the mixture was reacted at 120°C. Thereafter, the reaction was carried out in the same manner as in Example 6, to give methyl 3-oxo-2-pentylcyclopentylacetate. As a result, the yield in the whole process was 28%.

[0068]

[Effect of the invention]

According to the process of the present invention, a cycloalkanone and the aldehyde (2) containing the carboxylic acid (1) are used as the starting materials to produce the compound (3) stably in high yield and high selectivity regardless of the content of the carboxylic acid (1) in the aldehyde (2), and simultaneously the cycloalkanone can be effectively used thus reducing waste water thereby reducing an environmental impact. Further, the resulting compound (3) can be used to efficiently produce the compounds (7) and (8) useful as perfume materials and physiologically active substances.

[Document name] Abstract

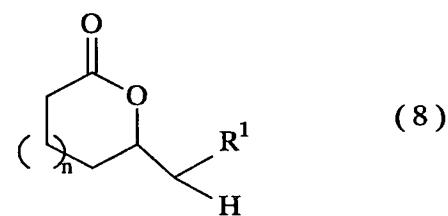
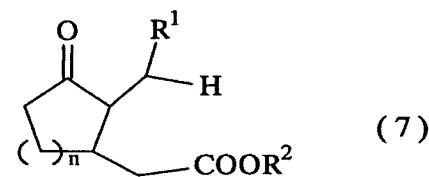
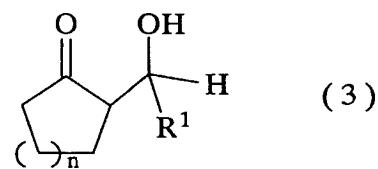
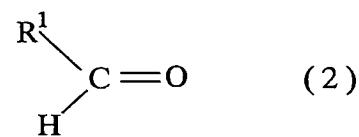
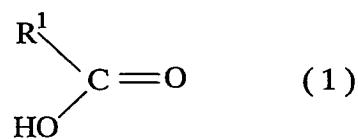
[Abstract]

[Problems]

To provide a process for producing 2-(1-hydroxyalkyl)cycloalkanone and/or 2-(1-hydroxyaryl)cycloalkanone in high yield and selectivity and a process using the same to produce a cycloalkanone derivative useful as a perfume material and a physiologically active substance.

[Means to solve the problem]

A process for producing compound (3), which includes subjecting a cycloalkanone, and aldehyde (2) containing carboxylic acid (1), to aldol condensation in the presence of water and a basic catalyst, wherein the molar amount (referred to hereinafter as A) of the basic catalyst added is not less than the molar amount (referred to hereinafter as B) of the carboxylic acid (1) contained in the aldehyde (2) and the difference between A and B, that is, (A - B) is 0.06 mol or less per mol of the aldehyde (2), as well as a process for producing compounds (7) and (8) by using the compound (3) obtained by the above process.



[Selected figure] None

Particulars of Applicant

Identification Number	[000000918]
1. Date of Changing	August 24, 1990
[Reasons of Changing]	New Registration
Address	14-10, Nihonbashi-Kayabacho 1-chome, Chuo-ku, Tokyo
Name	Kao Corporation
2. Date of Changing	April 18, 2003
[Reasons of Changing]	Change of Name
Address	14-10, Nihonbashi-Kayabacho 1-chome, Chuo-ku, Tokyo
Name	Kao Corporation